

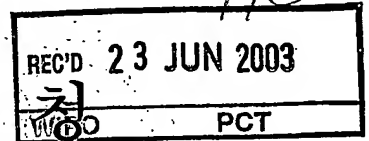
10/508841

P/KR 03/00922

Rec'd PCT/PTO 21 SEP 2004

RO/KR 11.06.2003

대한민국 특허
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0025669
Application Number

출원년월일 : 2002년 05월 09일
Date of Application MAY 09, 2002

출원인 : (주)메디제네스
Applicant(s) MEDIGENES

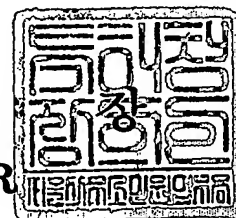
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 05 월 13 일

특 허 청

COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0014
【제출일자】	2002.05.09
【발명의 명칭】	혈장 또는 혈청을 함유한 창상 치료용 약학 조성물
【발명의 영문명칭】	A Pharmaceutical Composition For Wound Healing Comprising The Plasma Or Serum Of Blood
【출원인】	
【명칭】	주식회사 메디제네스
【출원인코드】	1-2001-035953-4
【대리인】	
【성명】	손민
【대리인코드】	9-1999-000420-6
【포괄위임등록번호】	2001-057430-1
【대리인】	
【성명】	이세진
【대리인코드】	9-2000-000320-8
【포괄위임등록번호】	2001-057431-9
【대리인】	
【성명】	김성남
【대리인코드】	9-1998-000150-9
【포괄위임등록번호】	2001-057432-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	유원민
【성명의 영문표기】	Y00, Won Min
【주민등록번호】	631118-1041710
【우편번호】	136-033
【주소】	서울특별시 성북구 동소문동3가 48
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	유내춘
【성명의 영문표기】	Y00, Nae Choon

【주민등록번호】	640113-1144214
【우편번호】	120-113
【주소】	서울특별시 서대문구 연희3동 45-24 현대빌라 다동 101호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	금기창
【성명의 영문표기】	KEUM,Ki Chang
【주민등록번호】	631208-1024812
【우편번호】	158-070
【주소】	서울특별시 양천구 신정동 삼성아파트 101동 402호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이상엽
【성명의 영문표기】	LEE,Sang Yup
【주민등록번호】	640412-1025515
【우편번호】	305-390
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 464-1 엑스포아파트 212-702
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	장경희
【성명의 영문표기】	CHANG,Kyung Hee
【주민등록번호】	691030-2080417
【우편번호】	121-200
【주소】	서울특별시 마포구 동교동 165-8 LG펠리스 1109호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이진
【성명의 영문표기】	LEE,Gene
【주민등록번호】	660706-1030219
【우편번호】	449-843
【주소】	경기도 용인시 수지읍 상현동 동일스위트아파트 263동 101호
【국적】	KR

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대
리인
민 (인) 대리인
이세진 (인) 대리인
김성남 (인)

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원

【가산출원료】 12 면 12,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 0 항 0 원

【합계】 41,000 원

【감면사유】 소기업 (70%감면)

【감면후 수수료】 12,300 원

【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 임의로 산성화된 혈장 또는 혈청을 함유한 창상 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 조직의 파괴로 변화된 창상부위의 조직환경을 정상화시킴으로써 창상 치료를 효과적으로 촉진할 수 있다.

【대표도】

도 6b

【색인어】

혈장, 혈청, 창상, 산성화, 약학 조성물

【명세서】

【발명의 명칭】

혈장 또는 혈청을 함유한 창상 치료용 약학 조성물{A Pharmaceutical Composition For Wound Healing Comprising The Plasma Or Serum Of Blood}

【도면의 간단한 설명】

도 1a는 증류수로 처리한 대조군의 7일 후의 창상 조직 소견을 보여주는 사진이다(트리카롬 염색, 배율 100X).

도 1b는 본 발명에 따른 사람 혈장을 포함한 액상도포제로 처리한 실험군의 7일 후의 창상 조직 소견을 보여주는 사진이다(트리카롬 염색, 배율 100X).

도 2a는 어떠한 처리도 하지 않은 대조군의 7일 후의 창상 조직 소견을 보여주는 사진이다(트리카롬 염색, 배율 100X).

도 2b는 본 발명에 따른 사람 혈장을 포함한 분말제로 처리한 실험군의 7일 후의 창상 조직 소견을 보여주는 사진이다(트리카롬 염색, 배율 100X).

도 3a는 수용성 연고기제로만 처리한 대조군의 7일 후 창상 조직 소견을 보여주는 사진이다(트리카롬 염색, 배율 100X).

도 3b는 본 발명에 따른 사람 혈장을 포함한 연고제로 처리한 실험군의 7일 후의 창상 조직 소견을 보여주는 사진이다(트리카롬 염색, 배율 100X).

도 4a는 어떠한 처리도 하지 않은 대조군의 7일 후 창상 조직 소견을 보여주는 사진이다(트리카롬 염색, 배율 100X).

도 4b는 본 발명에 따른 소태아혈청(FBS)을 포함한 분말제로 처리한 실험군의 7일 후의 창상 조직 소견을 보여주는 사진이다(트릭롬 염색, 배율 200X).

도 5a는 수용성연고기제로 처리한 대조군의 7일 후 조직 소견을 보여주는 사진이다(트릭롬 염색, 배율 100X).

도 5b는 본 발명에 따른 소태아혈청을 포함한 연고제로 처리한 실험군의 7일 후 조직 소견을 보여주는 사진이다(트릭롬 염색, 배율 100X).

도 6a는 PDGF 겔 0.01%로 처리한 대조군의 7일 후 조직 소견을 보여주는 사진이다(트릭롬 염색, 배율 200X).

도 6b는 본 발명에 따른 소태아혈청을 포함한 연고제로 처리한 실험군의 7일 후 조직 소견을 보여주는 사진이다(트릭롬 염색, 배율 200X).

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<13> 본 발명은 혈장 또는 혈청의 창상 치료제로서의 용도에 관한 것이다. 보다 자세하게는, 본 발명은 활성 성분으로서 혈장 또는 혈청을 포함하는 창상 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

<14> 창상(wound)이란 세포학적 또는 해부학적 연속성이 파괴된 상태를 말하며, 손상에 따른 창상치료의 결과가 반흔(scars)이다. 창상치료란 세포가 재생, 분화, 증식되어 그 연

속성을 다시 유지하는 것을 말하는 것으로 반흔조직의 장력을 형성하는 교원질

(collagen)의 합성에 관여하는 세포와 혈관의 작용을 총칭하는 것이다.

<15> 초기의 창상치료에 대한 연구는 세포단계 즉 염증세포 및 혈소판의 역할을 규명하는데 중점을 두었다[Allgower M. and Hulliger L., Surgery, 47, 603 (1960); Dicoreto P. E. and Browen-Pope D. F., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 1919 (1983); Houck J. C. et al., Biochem. Pharmacol., 17, 2081 (1968)]. 최근에는 창상치료와 관련이 있는 성장인자인 사이토카인(cytokines)들이 밝혀지면서 창상치료에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 사이토카인은 폴리펩타이드로서 세포간 상호작용을 위한 모든 전달을 담당하여 창상치료 조절에 있어서 중요한 역할을 한다. 사이토카인은 창상부위에 있는 여러 가지 활성세포에 의해 방출되어 세포증식, 세포이동 또는 세포의 생합성 활성을 자극하거나 억제할 수 있는 작용이 있는 것으로 알려져 있다.

<16> 창상치료와 관련된 사이토카인으로는 케라티노사이트 및 섬유아세포에서 생성되어 상피세포의 성장을 촉진하는 섬유성장인자(basic fibrogrowth factor), 혈소판 내피조직에서 생성되어 EGF와 함께 상피세포의 이상증식을 촉진하는 PDGF (platelet-derived growth factor), 섬유아세포 및 혈소판에서 생성되어 결합조직이 생성을 촉진하는 TGF- β (Transforming Growth Factor- β), 침샘자극선에서 생성되어 상피세포의 증식을 촉진하는 상피세포성장인자인 EGF(Epidermal growth factor), 섬유세포 성장인자인 FGF(Fibroblast growth factor) 및 마크로파지와 상피세포에서 생성되며 상피세포 성장과 운동성을 촉진하는 인터루킨-1(inter leukin-1) 등이 대표적이다.

<17> 유럽특허 제0575484호에는 PDGF와 덱사메타손(dexamethasone)을 포함하며 포유동물의 조직 재생 및 치료를 위한 약학 조성물이 개시된 바 있으며, 미국특허 제5955456호에는

PDGF를 포함하며 창상치료를 촉진하는 약학 조성물이 개시된 바 있다. 미국특허 제 5981606호에는 TGF- β 를 포함하는 창상치료를 위한 약학 조성물이 개시되어 있고, 국제 특허공개 WO 96/30038호에는 TGF- β , 피브린산 및 항산화제를 함께 포함하는 창상치료를 위한 약학 조성물이 개시된 바 있다. 미국특허 제5183805호에는 EGF를 포함하며 조직을 재생하는 효과가 있는 약학 조성물이 개시되어 있으며, 미국특허 제5955456호에도 EGF를 포함하며 창상치료촉진 효과가 있는 약학 조성물이 개시되어 있다. 일본특허 제 05070365호 및 미국특허 제6165978호에는 FGF를 포함하는 창상치료제가 개시되어 있다.

<18> 한편, 사이토카인들은 일반적으로 여러 종류의 다양한 사이토카인들이 수많은 다양한 형태의 세포들로부터 생산되며 생산된 사이토카인들은 다양한 형태의 세포에 작용한다. 이러한 특성을 다양성(pleiotropims)이라 부른다. 사이토카인은 때로 동일한 표적세포에 대해 여러 가지 각기 다른 효과를 갖는다. 어떤 효과는 동시에 일어나는 반면, 다른 경우에는 각기 다른 시간대에 일어나는 것으로 생각되어 지고 있다. 또한, 사이토카인의 효과는 중복적일 수 있다. 한 종류의 사이토카인에 의해 일어나는 여러 가지 기능은 근본적으로 여러 각기 다른 사이토카인들의 공유된 특성일 수 있다. 몇몇의 경우에 사이토카인들은 다른 사이토카인의 합성에 영향을 미쳐 첫 번째 사이토카인의 생물학적 효과에 의해 유도되거나 그 효과를 증대하는 것으로 생각되는 두 번째 혹은 세 번째 사이토카인 등 일련의 반응을 유도하며 다른 사이토카인의 작용에 영향을 준다. 두 종류의 사이토카인은 서로 길항적으로 작용하여 부수적인 효과를 나타내거나 또는 기대 효과나 동일 효과에 비해 더 큰 효과 즉, 상승작용(synergy)라 불리는 작용을 갖게 할 수 있다. 그러나, 아직까지 상기와 같은 사이토카인의 단계적 작용기작(cascade) 전체를

완전히 규명하는 것은 불가능하다[Wong G. C. and Clark S. C., Immunol. Today, 9, 137 (1988)].

<19> 현재까지 알려진 몇 종류의 사이토카인과 같은 창상치료촉진 물질은 창상치료의 일부 과정에 관계하는 것으로 알려진 작용들이 모든 경우에 적용된다고 볼 수 없다. 예를 들면, 창상치료의 핵심이 되는 사이토카인으로 알려진 TGF- β 는 창상치료를 촉진시키고 반흔 형성을 증가시킨다고 알려져 왔으나 최근의 연구에서 혈액내 TGF- β 1 수준이 높은 형질전환 마우스에서 야생형 마우스에 비해 오히려 반흔 형성이 적다고 보고된 바 있으며 이에 대한 기전은 아직까지 밝혀져 있지 않다[Shah M. et al., Am. J. Pathol., 154, 1115-1124 (1999)].

<20> 따라서, 지금까지 보고된 창상치료제와는 달리 창상치료의 전과정을 정상화하여 보다 효과적으로 창상치료를 도모할 수 있는 새로운 치료제의 개발이 절실하다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<21> 본 발명자들은 규명되었거나 또는 규명되지 않은 수많은 요소를 포함하고 있는 혈장 또는 혈청을 창상부위에 적용한 결과 변화된 조직환경을 정상화시키고 창상치료 과정의 여러 단계에 동시에 관여함으로써 치료과정을 활성화시킬 수 있음을 발견하였다. 또한, 혈장 또는 혈청의 pH를 산성화하여 창상부위에 적용함으로써 창상부위의 산성화를 통해 창상치료를 더욱 촉진할 수 있음을 발견하였다. 본 발명자들은 이와 같은 발견을 기초로 하여 혈장 또는 혈청을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물을 제조함으로써 본 발명을 완성하였다.

<22> 이에 본 발명은 혈장 또는 혈청을 포함함을 특징으로 하는 창상 치료용 약학 조성물을 제공한다.

【발명의 구성 및 작용】

<23> 본 발명은 혈장 또는 혈청을 포함함을 특징으로 하는 창상 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

<24> 본원에서 "창상(Wound)"은 생체의 손상된 상태로 생체 내부 또는 외표면을 이루는 조직 이 분단 또는 파괴된 병리학적 상태를 모두 포함하며 예를 들어, 이에 한정되지는 않으나 좌상(contusion or bruise), 비-치유 외상성 창상, 방사선조사에 의한 조직의 파괴, 찰과상(Abrasion), 골피저, 열상(Laceration), 결출상(Avulsion), 관통상(Penetrated wound), 총상(gun shot wound), 절상, 화상, 동상, 피부궤양, 피부건조, 피부각화증, 갈라짐, 터짐, 피부염, 피부사상균증에 의한 통증, 수술상, 혈관질환 창상, 각막창상 등의 창상, 욕창, 와창, 당뇨병성피부미란과 같은 당뇨병 및 순환불량에 관련된 상태, 만성궤양, 성형수술 후 봉합부위, 척추상해성 창상, 부인과적 창상, 화학적 창상 및 여드름을 포함하며 개체의 어떠한 부분에 대한 손상이라도 모두 포함된다. 본 발명이 적용될 수 있는 신체의 영역에는 피부, 근육, 신경조직, 뼈, 연조직, 혈관조직 및 내부기관이 포함되나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

<25> "창상 치료(Wound healing)"는 세포, 세포 외 매트릭스 성분 및 세포의 미소환경과 같은 인자를 포함함을 특징으로 하는 복잡한 과정이다. 필수적으로, 모든 창상치료는 이들로 한정되는 것은 아니나, 피부, 근육, 신경조직, 뼈, 연조직, 내부기관 또는 혈관조

직을 포함 손상된 조직의 복원(repair) 또는 복위 (replacement)를 포함한다. 이러한 모든 과정은 특정한 기본원리를 포함하지만, 이러한 복원 또는 복위의 정확한 성질은 관련된 조직에 따라 달라진다. 창상치료는 혈소판 응고가 일어나고 섬유소가 생성되며 혈액응고(coagulation)가 일어나는 염증기(inflammation), 섬유아세포가 창상으로 이동하고 증식하여 새로운 세포외막 매트릭스를 합성하는 육아가(granulation), 창상연의 각질 세포가 변화하여 표피가 두꺼워지는 상피화기(epithelialization), 섬유아세포에서 생성된 새로운 교원 섬유들이 나타나 교원성 기질이 형성되는 섬유증식기(fibroplasia) 및 개방성 창상에서 정상적인 피부가 수축하는 수축기(contraction)의 단계를 통해 일어난다. 창상치료는 조직이 손상되는 순간부터 시작되어 상술한 여러 단계의 과정을 통해 진행된다고 알려져 있다. 그러나, 창상치료과정은 각기 개별된 과정의 순서대로 엄격히 진행되기보다는 동시에 일어나는 과정이라 할 수 있다. 따라서, 본원에서 용어 "창상 치료"는 상술한 창상을 완치, 호전, 가속화 또는 증진하는 것을 의미한다.

<26> 본원에서 용어 "혈장(plasma)"이란 혈액에서 분리된 혈장 성분을 말한다. 혈장은 혈액의 약 55%를 차지하는 액체성분으로 생체 내에서 영양물질을 운반하는 역할을 한다. 혈장은 대부분이 물로 구성되어 있으며 약 8%정도가 고형성분이다. 혈장 내에는 혈액세포 외에 용해된 가스, 무기질염(inorganic salt), 단백질, 탄수화물, 지질 및 약간의 유기물질을 갖고 있으며 약알칼리성(pH 7.3 내지 7.4)을 띤다. 특히 단백질은 전체 부피의 약 7%인데, 혈액단백질의 대부분을 차지하며 혈액의 삼투압을 유지하는 알부민과 α , β , γ 글로불린(globulin) 및 섬유소원(fibrinogen)이 있다. 무기질염으로서 염소, 중탄산염과 인산나트륨 등이 있고, 특히 칼슘은 혈액 10cc에 1mg의 비율로 일정하게 유지되

고 있다. 본 원에서 용어 혈청(Serum)은 혈장에서 섬유소원(fibrinogen)이 제거된 것을 말한다. 혈청은 혈액이 응고되고 난 후에 맑고 노란색을 띠는 액체이다.

<27> 혈장 또는 혈청 내에는 규명되었거나 또는 규명되지 않은 피브로넥틴 및 피브린 아교제 및 다양한 사이토카인들을 분비하는 여러 가지 활성 세포를 풍부하게 포함하고 있으며 이러한 물질들이 복합적으로 작용하여 본 발명의 창상치료 효과를 나타낸다. 즉, 혈장 또는 혈청 내의 다양한 물질들이 수많은 세포와 사이토카인 등의 상호 작용으로 이루어지는 거대한 캐스케이드인 창상치료의 전과정을 촉진함으로써 조직의 파괴로 변화된 창상부위의 조직환경 예를 들어, 심출액, 세포 및 각종세포활성물질 등을 정상화시키는 것으로 추정된다. 이는 지금까지 보고된 혈장으로부터 분리된 특정 사이토카인을 포함하는 창상치료제 예를 들어, PDGF(유럽특허 제0575484호, 미국특허 제5955456호), TGF- β (미국특허 제5981606호, 국제특허공개 WO 96/30038호), EGF(미국특허 제5183805호, 미국특허 제5955456호) 및 FGF(일본특허 제05070365호, 미국특허 제6165978호)가 창상치료의 특정 단계를 촉진하여 치료효과를 나타내는 것에 비해 더욱 효과적인 창상치료를 유도할 수 있음을 의미하는 것이다. 이러한 사실을 본 발명자들은 본 발명의 혈장을 포함한 창상치료제가 현재 유일하게 공인 받은 창상치료제인 PDGF연고(레그나넥스겔-한국얀센)에 비해 조직생성촉진효과가 더 우수함을 실험을 통해 확인하였다(실험 실시예 5, 도 5a 및 도 5b).

<28> 본 발명에 따른 활성성분으로서 혈장 또는 혈청은 사람을 포함하는 포유동물로부터 유래된 것을 사용할 수 있다. 포유동물로는 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니지만 양,

염소, 돼지, 말, 개 및 소를 포함하는 가축, 기타 영장류 및 사람이 포함된다. 바람직하게는, 사람 유래의 혈장 및 혈청 또는 가축의 태아 혈장 및 혈청을 사용할 수 있다.

<29> 본 발명의 약학 조성물에 단독으로 함유되는 혈장 또는 혈청은 어떠한 상태로도 사용 가능하다. 예를 들면, 이에 한정되지는 않으나 신선액상제제, 액상제제, 신선동결제제, 동결침전제제, 동결건조제제 또는 농축제제가 사용될 수 있다. 신선액상혈장 또는 액상혈장은 채혈 후 전혈(whole blood)을 원심분리 또는 침전시켜 수득할 수 있다. 신선동결혈장은 전혈로부터 채혈 후 6시간 이내에 분리한 혈장을 동결시킨 혈액성분제제로서 불안정한 제V 및 제VIII 혈액응고인자를 포함한 모든 혈액응고인자를 함유하고 있어 혈액응고인자 결핍의 보충을 위해 사용하는 중요한 혈액성분제제이다. 신선동결혈장은 혈액은행에서 헌혈 받은 후 즉시 약 2800rpm에서 약 15분간 원심분리하여 적혈구와 혈장 성분을 분리하고 약 -18℃ 내지 -40℃ 이하에서 동결시켜 제조할 수 있으며, 사용시에는 약 30℃ 내지 37℃의 온수에서 해동시켜 사용한다. 동결침전혈장은 신선동결혈장 1단위를 약 4℃에서 녹여서 제조한 혈액성분제제이다. 녹일 때 생기는 흰색 침전물(cold precipitated protein)에는 VIII:C, 피브리노겐, XIII, 피브로넥틴 등과 같은 많은 양의 인자가 함유되어 있다. 이것을 분리하여 약 -18℃ 내지 -40℃ 이하에서 동결시켜 보존한 것이 동결침전제제이다. 상기 동결침전제제는 1 내지 6℃의 냉장고에서 하룻밤 방치하여 해동시키거나 또는 약 4℃ 수욕(wather bath)에서 보다 빠르게 해동시켜 사용할 수 있다. 농축혈장은 전혈(whole blood)로부터 혈장을 분리하고, 분리된 혈장을 텍스트라노머, 세파덱스(SEPHADEX), 텍스트라민, 폴리아크릴아미드, 바이오-겔(BIO-GEL) P, 실리카 겔, 제올라이트, 데브리산(DEBRISAN), 가교된 아가로스, 전분 또는 알기네이트 겔과

같은 농축체와 접촉시켜 농축된 혈장을 얻고, 농축된 혈장을 농축체로부터 분리시켜 농축혈장을 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물에 단독으로 함유되는 혈청은 상기 혈장으로부터 섬유소원을 제거하거나 또는 전혈로부터 세포 성분과 섬유소원이 제거함으로써 수득할 수 있다.

<30> 본 발명의 약학 조성물에 활성 성분으로서 함유되는 혈장 또는 혈청은 바람직하게는, 산성으로 조절하여 사용한다. 산성화된 혈장 또는 혈청은 약알칼리성 혈장 또는 혈청에 비해 우수한 창상 치료 효능을 나타내는 것으로 본 발명에서 밝혀졌다. 본 발명에 따른 혈장 또는 혈청의 pH 범위는 약 3.5 내지 6.5가 바람직하다. 혈장 또는 혈청의 산성화는 약제학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산을 사용하여 달성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 무기산의 예로는 이에 한정되지는 않으나, 염산, 붕산, 질산, 황산 및 인산이 포함된다. 약제학적으로 허용되는 유기산의 예로는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 석신산, 말산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 또는 p-톨루엔설폰산 등이 포함된다.

<31> 본 발명에 따른 활성 성분으로서의 혈장 또는 혈청은 약제학적으로 허용되는 유효한 양으로 사용하거나 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 여러 가지 다양한 형태로 제형될 수 있다. 여기서, "약제학적으로 유효한 양"이라 함은 창상부위의 비정상적인 세포 및 각종세포활성물질들을 정상화시킴으로써 창상의 치료 효과를 나타내는 활성성분의 양을 말한다.

<32> 본 발명의 약학 조성물에서 혈장의 일일처리 유효한 양은 환자의 창상 종류, 적용부위, 처리회수, 처리시간, 제형, 환자의 상태, 보조제의 종류 등에 따라 변할 수 있다. 한

양태에서, 본 발명의 약학 조성물의 일일처리 유효한 양은 본 발명에 따른 분말제를 전 총피부손실창상에 적용시 0.01 내지 0.1g/cm², 바람직하게는 0.02 내지 0.09g/cm², 더욱 바람직하게는 0.02 내지 0.07g/cm²이다.

- <33> 본 발명에 따른 약학 조성물은 당 분야에 공지된 방법에 따라 다양한 제제로 제형화 될 수 있다. 제제의 형태로서 예를 들어, 이에 한정되지는 않으나 액상도포제, 분무제, 로션제, 크림제, 젤제, 파스타제, 리니먼트제, 연고제, 에어로졸, 분말제 및 경피흡수제 등의 통상적인 외용제의 형태가 포함된다. 이들 제형은 모든 제약 화학에 일반적으로 공지된 처방서인 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, 15th Edition, 1975, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042(Chapter 87: Blaug, Seymour)]에 기술되어 있다.
- <34> 본 발명의 외용제에서, 약제학상 허용되는 담체로는 그의 제형에 따라 다르나, 바셀린, 유동 파라핀, 젤화 탄화수소(별명: 플라스틱베이스) 등의 탄화수소류; 중쇄지방산트리글리세라이드, 돈지, 하드 팻트, 카카오지 등의 동식물성 오일; 세탄올, 스테아릴알코올, 스테아린산, 팔미틴산이소프로필 등의 고급지방산 알코올 및 지방산 및 그의 에스테르류; 마크로골(폴리에틸렌글리콜), 1,3-부틸렌글리콜, 글리세롤, 젤라틴, 백당, 당알코올 등의 수용성 기재; 글리세린 지방산에스테르, 스테아린산폴리옥실, 폴리옥시에틸렌경화 피마자유 등의 유화제; 아크릴산에스테르, 알긴산나트륨 등의 점착제; 액화석유가스, 이산화탄소 등의 분사제; 파라옥시벤조산에스테르류 등의 방부제 등을 들 수 있으며, 본 발명의 외용제는 이들을 사용하여 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다. 또한, 이들 이

외에도 안정제, 향료, 착색제 등을 필요에 따라 배합할 수도 있다. 본 발명의 외용제는 사용은 통상의 방법에 의해 국소창상부에 도포 될 수 있다.

<35> 또한, 본 발명에 따른 외용제는 통상적인 반창고의 창상 박리 커버 등에 접촉되어 사용될 수 있다. 예를 들면, 이에 한정되지는 않으나 천공된 플라스틱 필름 형태의 비부착성 상처 박리 커버를 갖는 반창고(Smith & Nephew Ltd.), 시판되고 있는, 존슨 앤드 존슨(Johnson & Johnson)사의 얇은 스트립(strip), 패취(patch), 스폿(spot), 가소성 스트립 형태의 밴드-에이드(BAND-AID*) 상표 반창고; 콜게이트-팔몰리브 컴퍼니(Colgate-Palmolive Co. (Kendall))의 큐리티 큐러드(Curity CURAD, 오우취리스(Ouchless)) 반창고 ; 및 어메리칸 화이트 크로스 레보러토리즈, 인코퍼레이티드(American WhiteCross Laboratories, Inc.)의 스틱-타이트*(STIK-TITE*) 탄성 스트립과 같은 형태에 적용될 수 있다.

<36> 또한, 본 발명에 따른 약학 조성물은 예를 들어, 위궤양과 같은 소화기관의 난치성 궤양의 치료를 위해 경구투여 될 수 있다. 경구투여 제제는 공지된 방법, 예를 들면, 혼합, 과립화, 정제화, 당-피복 또는 필름-피복 공정에 의해 제조될 수 있다. 경구투여를 위한 액체 분산액은, 예를 들면, 시럽, 에멀션, 현탁액이 될 수 있다. 당해 시럽은 담체로서, 예를 들면, 이당류 또는 이당류와 글리세린 및/또는 만니톨 및/또는 소르비톨의 혼합물을 포함할 수 있다. 현탁액 및 에멀션은 담체, 예를 들면, 천연 고무질, 아가(agar), 나트륨 알기네이트, 펙틴, 메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐알코올을 포함할 수 있다.

<37> 한 양태로서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 혈장과 생리식염수를 일정한 부피비로 혼합하고 pH를 3.5 내지 6.5로 조절하여 액상 도포제의 형태로 제형화할 수 있다. 다른

양태로서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 혈장을 냉동건조하여 분말의 형태로 제형화할 수 있다. 또 다른 양태로서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기한 본 발명의 분말과 수용성 연고기제를 혼합하고 여기에 생리식염수를 첨가하여 연고제의 형태로 제형화 할 수 있다. 바람직한 양태로서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 연고제의 pH를 3.5 내지 6.5로 조절하여 제형화 할 수 있다.

<38> 본 발명에서 창상의 치유를 가속화하기 겔 또는 미소구와 같은 제약 담체가 사용될 수 있다. 미국특허 제5,264,207호, WO2000/24378, WO96/13164 및 WO 94/13333에는 하나 또는 그 이상의 활성 제약 또는 화장용 물질을 위한 담체로서 작용하는 폴리머의 미소구가 기술되어 있다. 이들 각 특허의 전체 내용은 본원에 참고로 원용된다.

<39> 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예들은 본 발명을 예시하는 것으로 본 발명의 내용이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<40> <실시예>

<41> 실시예 1

<42> 본 발명에 따른 액상도포제의 제조

<43> HIV, HCV 및 HBV 검사를 마친 사람 유래 혈액제제(중양 혈액원, 신선동결혈장)를 30℃에서 해동시킨 다음 이를 생리식염수와 10:1의 부피비로 혼합하고 1N

HCl(염산) 또는 1N NaOH(수산화나트륨)를 첨가하여 교반하면서 pH 측정기(Orion)로 pH를 측정하여 pH 5.5로 조절하였다.

<44> 실시예 2

<45> 본 발명에 따른 분말제의 제조

<46> HIV, HCV 및 HBV 검사를 마친 사람 유래 혈액제제(중양혈액원, 신선동결혈장)를 30℃에서 해동시킨 다음 냉동건조용 시료병(bottle)에 500ml를 넣고 -80℃ 냉동기(Deep Freezer, Forma Science, Inc. marietta, Ohio, USA)에서 8시간 동안 냉동하였다. 냉동된 시료병을 냉동건조/셀 냉동 시스템(Labconco, co. Kansas City, Missouri. USA)에 장착하고 시스템을 가동하여 -48℃에서 7일간 냉동 건조하였다. 이때, 모든 과정은 무균적인 조건에서 시행하였다.

<47> 실시예 3

<48> 본 발명에 따른 연고제의 제조

<49> 상기 실시예 2에서 제조한 분말 2g을 수용성 연고기제인 반베이스크림(삼아제약) 8g과 혼합한 다음 여기에 생리식염수 1ml를 첨가하여 혼합하여 제조하였다.

<50> 실시예 4

<51> pH를 조절한 본 발명에 따른 연고제의 제조

<52> 상기 실시예 2에서 제조한 분말 2g을 수용성 연고기제인 반베이스크림(삼아제약) 8g과 혼합한 다음 여기에 생리식염수 1ml를 첨가하여 혼합하고 1N HCl(염산) 또는 1N NaOH(수산화나트륨)를 첨가하여 교반하면서 pH 측정기(Orion)로 pH를 측정하여 pH를 5.5로 조절하였다.

<53> 실시예 5

<54> 본 발명에 따른 분말제의 제조

<55> 소태아혈청(FBS, Fetal Bovine Serum; Biofluids. Inc, Rockville, MD)을 냉동건조용 시료병에 500ml를 넣고 -80℃ 냉동기(Forma Scientific, Inc. Marietta, Ohio, USA)에서 6시간 동안 냉동하였다. 이때, 사용되는 FBS는 내독소 용량이 0.1ng/ml이하인 것을 사용하였으며 헤모글로빈 용량이 30ng/100ml 이하인 것을 사용하였다. 냉동된 FBS가 담긴 시료병을 냉동건조/셀 냉동 시스템(Labconco, co. Kansas City, Missouri. USA)에 장착하고 시스템을 작동하여 -48℃에서 7일간 냉동 건조하였다. 이때, 모든 과정은 무균적인 조건에서 시행하였다.

<56> 실시예 6

<57> 본 발명에 따른 연고제의 제조

- <58> 상기 실시예 5에서 제조한 분말 2g을 수용성 연고기제인 반베이스크림(삼아제약) 8g과 혼합한 다음 여기에 생리식염수 1ml를 첨가하여 혼합하고 1N HCl(염산) 또는 1N NaOH(수산화나트륨)를 첨가하여 교반하면서 pH 측정기(Orion)로 pH를 측정하여 pH를 5.5로 조절하였다.
- <59> 실험 실시예 1
- <60> 본 발명에 따른 사람 혈장을 함유한 액상도포제의 창상치료 효과
- <61> 성숙백서 피부의 전층 결손 창상에 사람으로부터 유래된 혈장을 함유하는 본 발명에 따른 액상도포제를 적용하여 창상의 육아조직생성속도가 대조군에 비해 촉진되는지를 조직학적으로 조사하였다. 성숙백서(300-350mg, Sprague-Dawley계) 10마리의 배부를 완전히 제모한 후 정중선으로부터 같은 거리의 상지와 하지 부근에 각각 2개씩 10×10mm 크기의 피부전층의 결손창을 만들었다. 상지부와 하지부의 한쪽 결손창에 각각 pH 5.5로 조절한 0.3ml의 액상제를 적신 10×10mm의 2겹 거즈로 대조군으로는 같은 양의 증류수를 적신 같은 크기의 거즈로 메운 후 드레싱 필름(Tagaderm, 3M)으로 밀봉하고 각 결손창에 5-0 나일론 봉합사로 4개씩 봉합하여 실험 기간 중 떨어지지 않도록 하였다.
- <62> 실험 후 7일에 각각의 백서 조직을 채취하여 10% 중성완충 포르말린에 24시간 고정하였다. 이를 통상의 조직 처리과정을 거쳐 파라핀에 포매하고 창상의 중앙에서 종축에 정확히 수직으로 4μm 두께로 박절하고 헤마토자일린-에오신 (hematoxyline-eosine)과 결체조직을 관찰하기 위해 매슨의 트리크롬(Masson's trichrome) 염색으로 표본을 제작하

였다. 제작한 조직표본을 이미지 분석 프로그램(image analysis program, Image-Pro version 3.0, Microsoft)을 사용하여 현미경으로 100배율에서 관찰하여 생성된 육아조직의 폭을 측정하고 대조군과 비교하였다. 육아조직층의 두께는 신생혈관 생성이 확인되는 층만 측정하였으며, 신생혈관은 조직의 기저부에서 상층으로 종축으로 자라는 양상을 나타내는, 즉 조직표본에서 혈관의 종축으로 절단된 혈관으로 하였다. 두께가 일정치 않은 경우에는 가장 좁은 부위와 넓은 부위의 중간 값으로 하였다. 측정 결과는 스튜던트-T 테스트로 검증하였다.

<63> 실험 결과, 실험군 조직표본의 육아조직 두께는 대조군에 비해 두껍게 나타났다. 트릭롬 염색에서 실험군은 대조군에 비해 교원질이 더 치밀하게 침착되어 있었고 침착된 교원질도 대조군에서는 가늘고 매우 성글게 분포된 양상으로 나타났다. 육아조직의 신생혈관은 실험군에서는 기저부에서 상층까지 치밀하게 형성되어 있으므로 육아조직이 활발하게 형성되어 있다고 간주할 수 있었다. 반면, 대조군에서는 기저부에서 드물게 발견되는 양상으로 아직 활발한 육아조직형성의 단계가 시작되지 않았다고 볼 수 있었다(도 1a, 도 1b).

<64> 육아조직의 두께를 40배율로 측정한 결과, 대조군은 평균 $59.44\mu\text{m} \pm 4.42$ 였고, 실험군은 168.62 ± 6.06 이었으며 스튜던트 T-테스트 결과 유의수준 0.05에서 p값이 0.01이하로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다.

<65> 실험 실시예 2

<66> 본 발명에 따른 사람 혈장을 함유한 분말제의 창상치료 효과

- <67> 성숙백서 피부의 전층 결손 창상에 사람으로부터 유래된 혈장을 함유하는 본 발명에 따른 분말제를 적용하여 창상의 육아조직생성속도가 대조군에 비해 촉진되는지를 조직학적으로 조사하였다
- <68> 상기 실험 실시예 1과 동일하게 백서 10마리의 피부전층에 결손창을 형성한 다음 상지와 하지부의 한쪽 결손창에 본 발명에 따른 혈장을 함유한 분말 형태의 약제학적 조성물 0.05g을 처리하여 메우고 대조군으로는 아무런 처치를 하지 않고 드레싱 필름(Tagaderm, 3M)으로 밀봉하고 각 결손창에 5-0 나일론 봉합사로 4개씩 봉합하여 실험 기간 중 떨어지지 않도록 하였다.
- <69> 창상 유발 7일 후 실험 실시예 1과 동일한 방법으로 조직표본을 제작하고 이를 현미경으로 조직학적으로 관찰하였으며 육아조직층의 두께를 측정하였다.
- <70> 실험 결과, 실험군의 육아조직의 두께가 대조군에 비해 두껍게 나타났다. 트리크롬 염색에서 실험군은 대조군에 비해 교원질이 더 치밀하게 침착 되어 있었다. 대조군에서는 관찰된 침착된 교원질은 가늘고 매우 성글게 분포된 양상을 나타냈다. 육아조직의 신생혈관은 실험군에서는 기저부에서 상층까지 치밀하게 형성되어 있는 양상으로 전반적으로 상기 실험 실시예 1과 동일한 양상을 나타냈다(도 2a, 2b).
- <71> 육아조직의 두께를 100배율에서 측정한 결과, 대조군은 평균 $44.24\mu\text{m} \pm 4.32$, 실험군은 $151.62\mu\text{m} \pm 4.24$ 이었으며, 스튜던트 T-테스트 결과 유의수준 0.05에서 p값이 0.01이하로 통계적으로 유의한 차이가 나타났다.

<72> 실험 실시예 3

<73> 본 발명에 따른 사람 혈장을 함유한 연고제의 창상치료 효과

<74> 성숙백서 피부의 전층 결손 창상에 사람으로부터 유래된 혈장을 함유하는 본 발명에 따른 연고제(ointment)를 적용하여 창상의 육아조직생성속도가 대조군에 비해 촉진되는지를 조직학적으로 조사하였다

<75> 상기 실험 실시예 1과 동일하게 백서 10마리의 피부전층에 결손창을 형성한 다음 상지부와 하지부의 한쪽 결손창에 본 발명에 따른 혈장을 함유한 연고제 형태의 약제학적 조성물 0.3g을 처리하여 메우고 대조군으로는 동일한 양의 반베니스크림으로 메운 후 드레싱 필름(Tagaderm, 3M)으로 밀봉하고 각 결손창에 5-0 나일론 봉합사로 4개씩 봉합하여 실험 기간 중 떨어지지 않도록 하였다.

<76> 창상 유발 7일 후 실험 실시예 1과 동일한 방법으로 조직표본을 제작하고 이를 현미경으로 조직학적으로 관찰하였으며 육아조직층의 두께를 측정하였다.

<77> 실험 결과, 실험군의 육아조직의 두께가 대조군에 비해 두껍게 나타났다. 트릭롬 염색에서 실험군은 대조군에 비해 교원질이 더 치밀하게 침착되어 있었다. 대조군에서는 침착된 교원질이 가늘고 매우 성글게 분포된 양상을 나타냈다. 육아조직의 신생혈관은 실험군에서는 기저부에서 상층까지 치밀하게 형성되어 있는 양상으로 전반적으로 실험 실시예 1의 조직양상과 유사하게 나타났다(도 3a, 3b).

<78> 육아조직의 두께를 100배율에서 측정한 결과 대조군은 평균 $54.54\mu\text{m} \pm 0.02$, 실험군은 $164.50\mu\text{m} \pm 7.64$ 로 나타났으며 스튜던트 T-테스트 결과 유의수준 0.05에서 p값이 0.01 이하로 통계적으로 유의적인 차이를 나타냈다.

<79> 실험 실시예 4

<80> 본 발명에 따른 소 태아 혈장을 함유한 연고제 및 분말제의 창상치료 효과

<81> 창상치료효과가 사람의 혈장이 아닌 다른 동물의 혈장을 사용한 경우에도 동일한 효과가 있는지를 확인하기 위하여 소 태아 혈청(fetal bovine serum)을 함유한 연고제의 창상치료효과를 조사하였다. 상기 실시예 5 및 실시예 6에서 제조한 FBS를 이용한 분말제 및 연고제를 상기 실험 실시예 2 및 실험 실시예 3과 동일한 방법으로 성숙백서 10마리씩 두 그룹으로 나누어 결손창에 처리하였다.

<82> 실험 후 7일에 각각 백서의 조직을 채취하고 상기 실험 실시예 2 및 3과 동일한 방법으로 조직표본을 제작한 다음 염색하여 조직을 관찰하였으며 현미경으로 육아조직층의 두께를 측정하였다.

<83> 실험 결과, 분말제 또는 연고제로 처리한 실험군의 육아조직 두께는 대조군에 비해 두껍게 나타났다. 트릭롬 염색시 실험군은 대조군에 비해 교원질이 더 치밀하게 침착되어 있었다. 대조군의 경우에는 침착된 교원질이 실험군에 비해 가늘고 매우 성글게 분포되어 있었다. 육아조직의 신생혈관은 실험군에서는 기저부에서 상층까지 치밀하게 형성되어 있었으며, 이로부터 육아조직이 활발하게 형성되고 있음을 알 수 있었다(도 4a,

도 4b, 도 5a 및 도 5b). 전반적으로 조직학적 소견은 실험 실시예 2 및 3과 동일하게 나타났다.

<84> 육아조직의 두께를 100배율에서 측정한 결과 분말제의 경우에 대조군은 평균 $41.20\mu\text{m} \pm 7.44$, 실험군은 $152.62\mu\text{m} \pm 20.86$ 이었으며, 스튜던트 T-테스트 결과 유의수준 0.05에서 p값이 0.01이하로 통계적으로 유의적인 차이를 나타냈다. 연고제의 경우에는 대조군은 평균 $58.62\mu\text{m} \pm 7.62$, 실험군은 $168.62\mu\text{m} \pm 9.26$ 이었으며 스튜던트 T-테스트 결과 유의수준 0.05에서 p값이 0.01이하로 통계적으로 유의적인 차이를 나타냈다.

<85> 실험 실시예 5

<86> 본 발명에 따른 연고제와 PDGF 연고제의 창상치료 효과 비교

<87> 본 발명에 따른 연고제와 현재 유일하게 FDA에서 공인 받은 창상치료촉진제인 PDGF 연고제(리그라넥스 젤-한국얀센)의 창상치료효과를 비교하였다. 실험 실시예 3과 동일한 방법으로 성숙백서에 결손창을 만든 다음 상지부와 하지부의 한쪽 결손창에 실시예 4에서 제조한 0.3g의 연고제로 메우고, 반대쪽에는 동일한 양의 리그라넥스 젤(0.01%, 한국얀센)로 처리하였다. 대조군으로는 동일한 양의 반베니스크림을 처리하였다.

<88> 실험 후 7일에 각각 백서의 조직을 채취하고 상기 실험 실시예 2와 동일한 방법으로 조직표본을 제작한 다음 염색하여 조직을 관찰하였으며 현미경으로 육아조직층의 두께를 측정하였다.

출력 일자: 2003/5/14

<89> 실험 결과, 리그라넥스 겔을 처리한 그룹의 육아조직 두께는 대조군에 비해서는 두꺼웠으나, 본 발명에 따른 연고제를 처리한 그룹에 비해서는 미약하였고 조직이 전반적으로 치밀하지 못한 양상으로 나타났다. 트리크롬으로 염색한 경우에 리그라넥스 겔로 처리한 군은 교원질이 거의 생성되지 않았으며 대조군과도 교원질 형성에 있어서는 큰 차이가 없었다. 이에 비해 본 발명에 따른 연고제를 처리한 경우에는 리그라넥스 겔로 처리한 군 및 대조군에 비해 교원질이 더 치밀하게 침착되어 있었고 침착된 교원질도 정상 진피의 교원질과 같이 두텁고 균일하게 분포된 양상을 나타냈다. 육아조직의 신생혈관은 리그라넥스 겔로 처리한 군의 경우 종축으로 자라들어가는 혈관이 아주 드물게 관찰되었으나 본 발명에 따른 연고제를 처리한 군에서는 기저부에서 상층까지 치밀하게 형성되어 있어서 육아조직이 형성되고 있다고 보였다(도 6a, 도 6b).

<90> 육아조직의 두께를 200배율에서 측정한 결과 리그라넥스 겔로 처리한 군은 평균 $81.82 \mu\text{m} \pm 8.01$, 본 발명의 연고제로 처리한 군은 $168.62 \mu\text{m} \pm 3.41$ 이었으며, 스튜던트 T-테스트 결과 유의수준 0.05에서 p값이 0.01이하로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다.

【발명의 효과】

<91> 혈장 또는 혈청을 함유한 본 발명의 약학 조성물은 조직의 파괴로 변화된 창상부위의 조직환경을 정상화시킴으로써 창상 치료를 효과적으로 촉진할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

혈장 또는 혈청을 포함함을 특징으로 하는 창상 치료용 약학 조성물.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 혈장 또는 혈청이 산성화된 것임을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 3】

제2항에 있어서, 혈장 또는 혈청의 pH가 3.5 내지 6.5인 조성물.

【청구항 4】

제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 혈장 또는 혈청이 사람 또는 가축 혈장인 조성물.

【청구항 5】

제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 혈장 또는 혈청이 신선액상제제, 액상제제, 신선동결제제, 동결침전제제, 동결건조제제 또는 농축제제인 조성물.

【청구항 6】

제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 또는 비경구 투여되는 조성물.

【청구항 7】

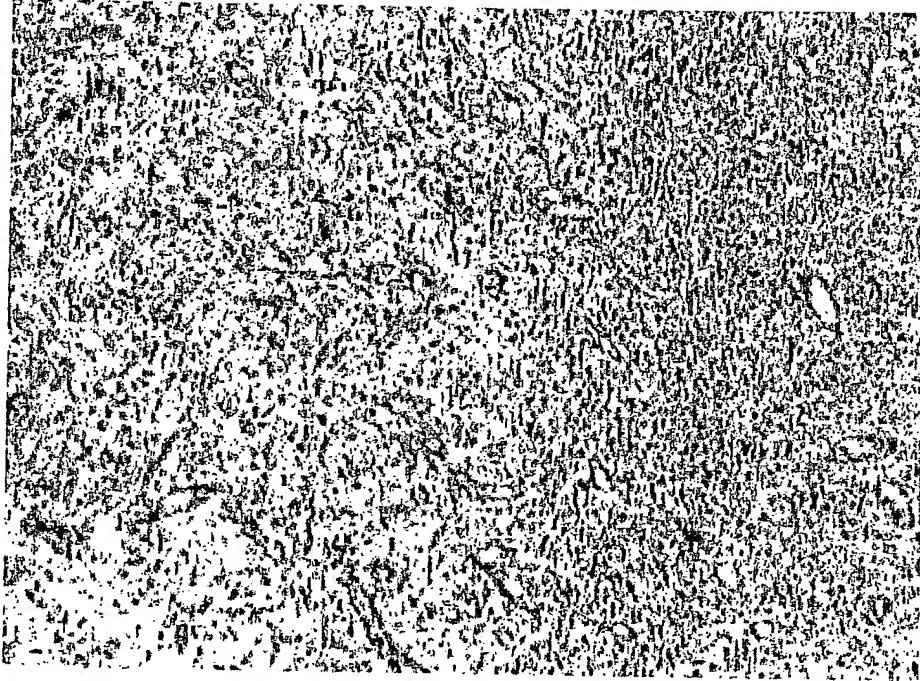
제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 좌상, 비-치유 외상성 창상, 방사선조사에 의한 조직의 파괴, 찰과상, 골피지, 열상, 결출상, 판통상, 총상, 절상, 화상, 동상, 피부궤양, 피부건조, 피부각화증, 갈라짐, 터짐, 피부염, 피부사상균증에 의한 통증, 수

출력 일자: 2003/5/14

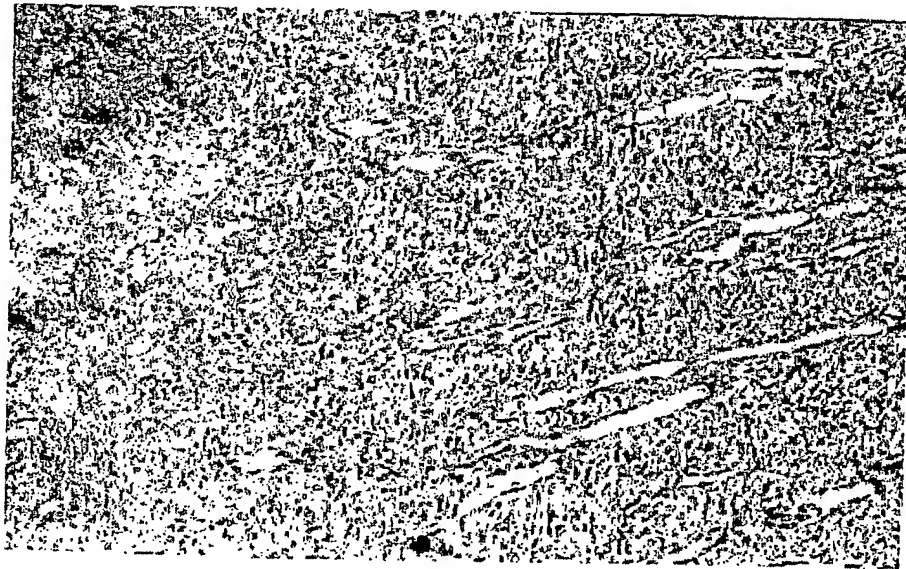
술상 또는 혈관질환 창상, 각막창상, 욕창, 와창, 당뇨병성피부미란과 같은 당뇨병 및 순환불량에 관련된 상태, 만성궤양, 성형수술 후 봉합부위, 척추상해성 창상, 부인과적 창상, 화학적 창상 또는 여드름을 치료하는데 사용되는 조성물.

【도면】

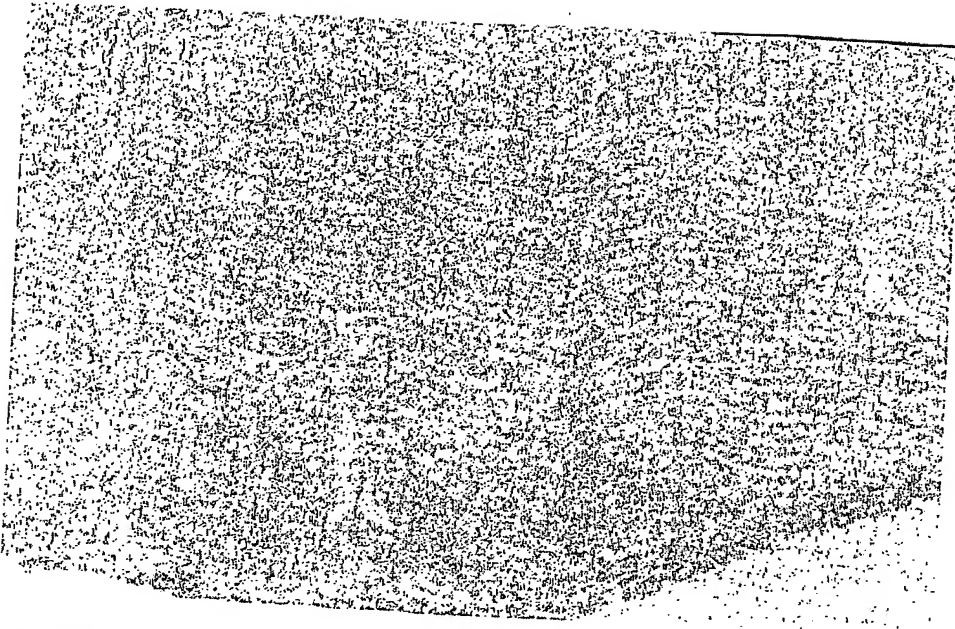
【도 1a】



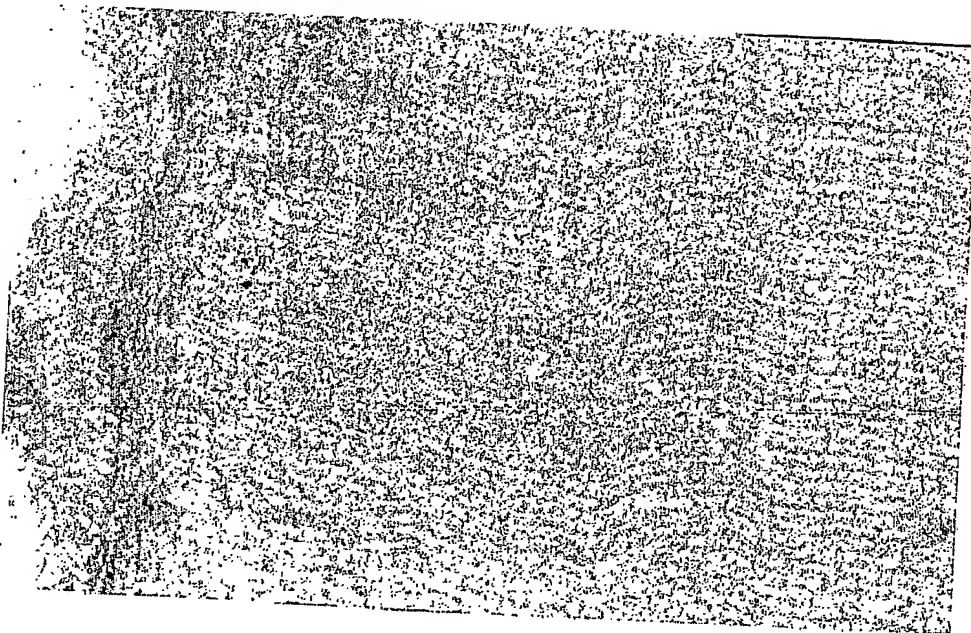
【도 1b】



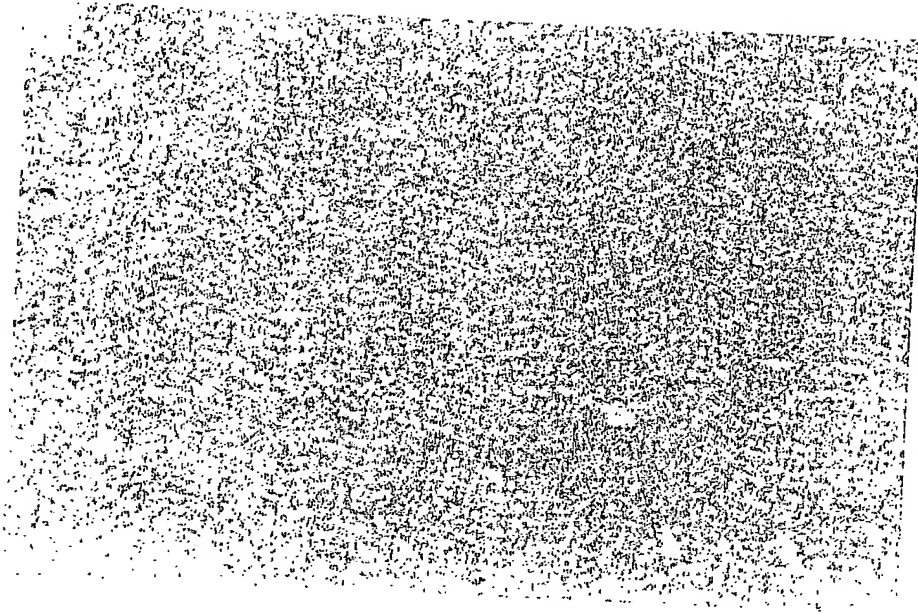
【도 2a】



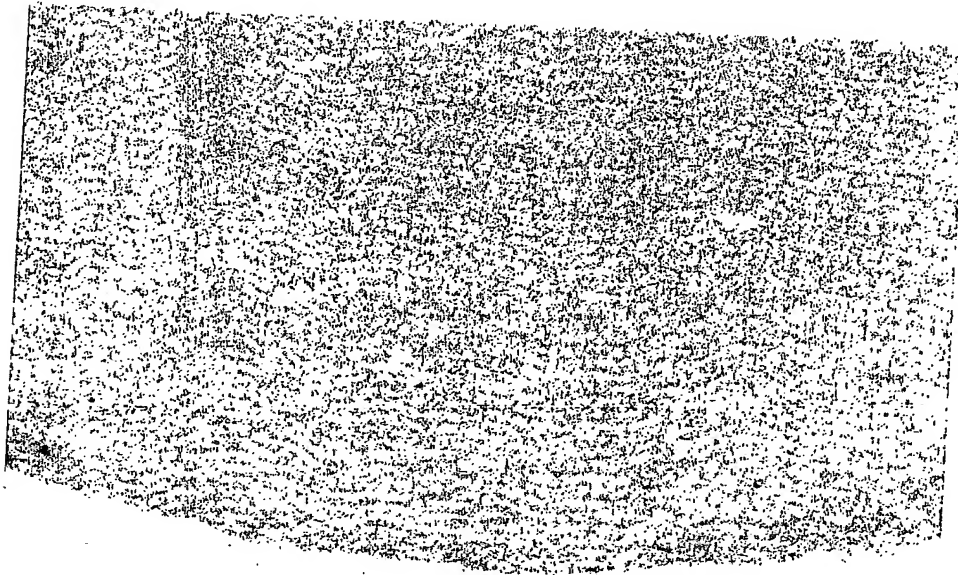
【도 2b】



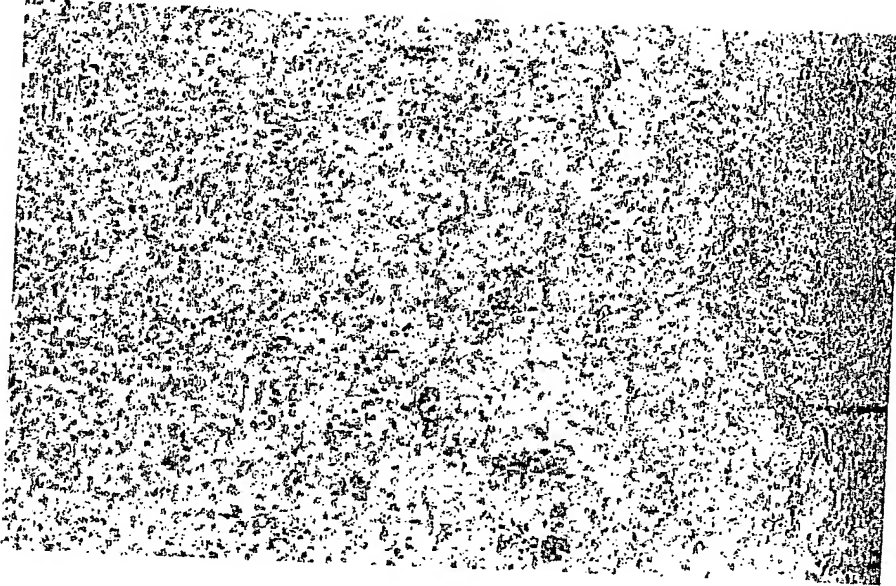
【도 3a】



【도 3b】



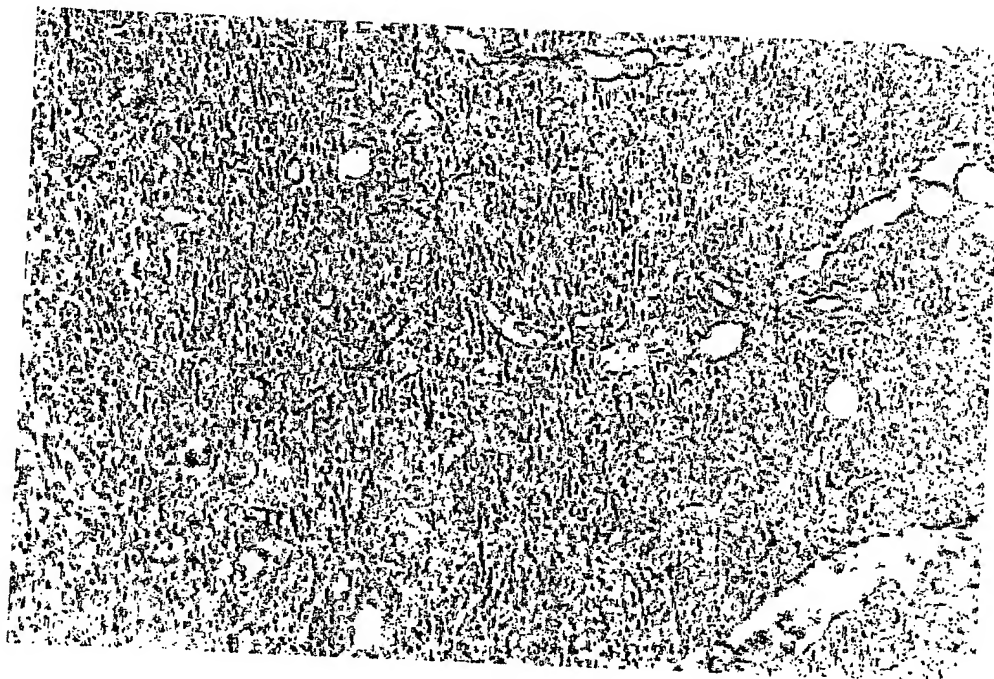
【도 4a】



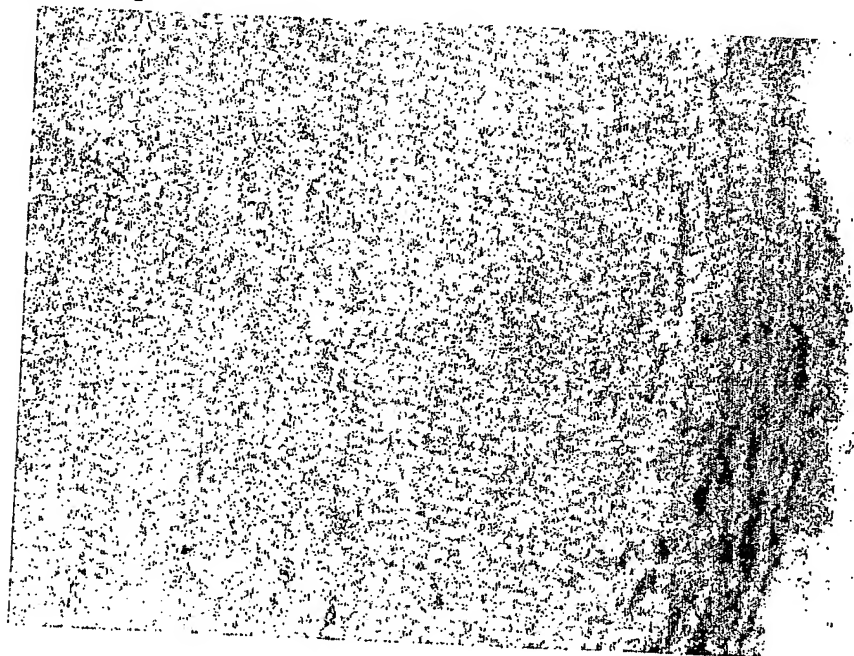
【도 4b】



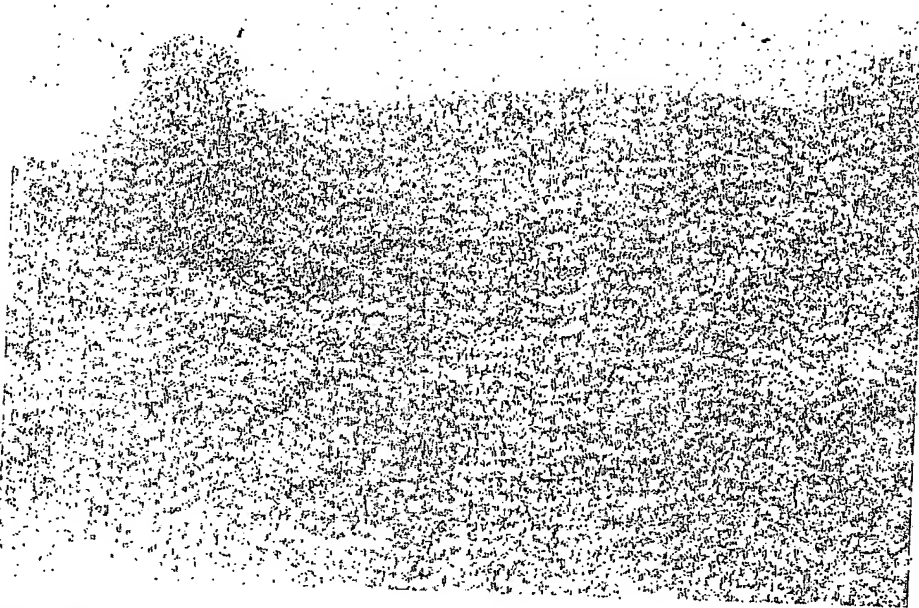
【도 5a】



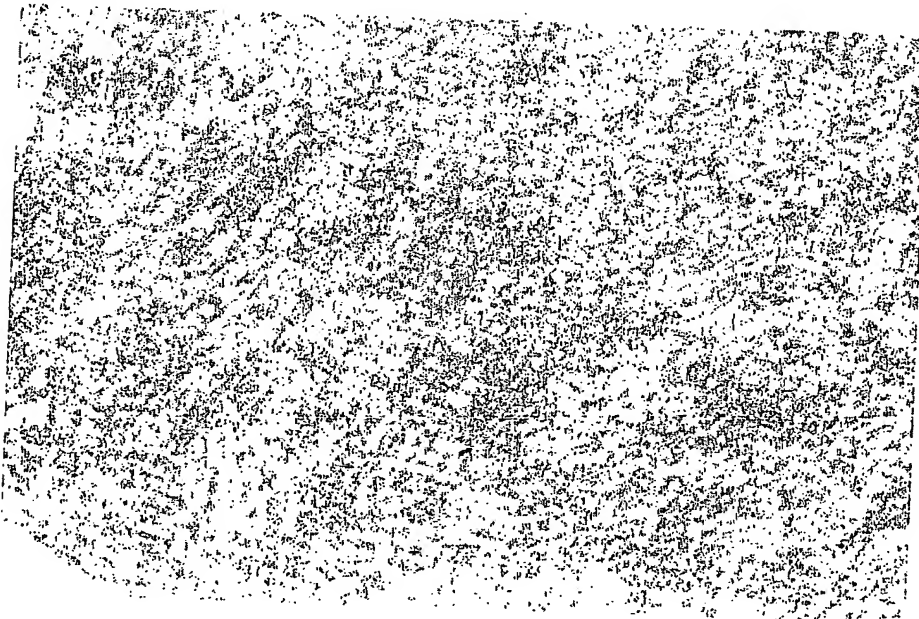
【도 5b】



【도 6a】



【도 6b】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.